

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

No 177

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Yves MONCEAU

Né le 4 juin 1906, à Paris
Externe des Hôpitaux de Paris

ESSAIS D'ÉTUDE
DE LA BACILLÉMIE TUBERCULEUSE
CHEZ L'ENFANT
A L'AIDE DE LA MÉTHODE
DE LOWENSTEIN

Président : M. LÉON BERNARD, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Yves MONCEAU

Né le 4 juin 1906, à Paris
Externe des Hôpitaux de Paris

ESSAIS D'ÉTUDE
DE LA BACILLÉMIE TUBERCULEUSE
CHEZ L'ENFANT
A L'AIDE DE LA MÉTHODE
DE LOWENSTEIN

Président : M. LÉON BERNARD, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	{ CARNOT.
	{ BEZANÇON.
	{ ACHARD.
	{ Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	{ DELBET.
Clinique chirurgicale	{ CUNÉO.
	{ LEJARS.
	{ GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	{ COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	{ BRINDEAU.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Professeurs sans chaire	{ MAUCLAIRE.
	{ MULON.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie.
 N. Physiologie.
 AUBERTIN . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) Pathologie médicale.
 BROCC. . . . Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT. . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA. . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT. . Pathologie médicale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GARNIER. . . Pathologie expérimentale.
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER. . Pathologie chirurgicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HAZARD . . . Pharmacologie.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUGUENIN . . Anatomie pathologique
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON . . Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MILLOT . . . Histologie.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 OBERLING . . Anatomie pathologique
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHEL. . . . Physiologie.
 SANNIÉ . . . Chimie biologique.
 SÉZARY. . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT . . Obstétrique.
 LEQUEUX . . Obstétrique.
 LEROUX. . . Anatomie pathologique

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER . . Histologie.
 ZIMMERN . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI. . . . Clinique médicale.
CHIRAY. . . . Clinique médicale.
DEBRÉ. . . . Clinique médicale.
DUVOIR. . . . Clinique médicale.
FIESSINGER. Clinique médicale.
LAIGNEL-LEVASTINE. Clinique médicale.
BASSET. . . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . . Clinique chirurgicale.

MM.

HEITZ-BOYER. Clinique chirurgicale.
MATHIEU. . . . Clinique chirurgicale.
MOCQUOT. . . . Clinique chirurgicale.
PROUST. . . . Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. . . Clinique chirurgicale.
LE LORIER. . . Clinique chirurgicale.
LÉVY-SOLAL. . Clinique obstétricale.
METZGER. . . . Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Éducation physique
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MA FEMME

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A LA MÉMOIRE DE NOS MAÎTRES

M. LE PROFESSEUR WIDAL

et LE DOCTEUR ENRIQUEZ

A NOS MAITRES

M. LE PROFESSEUR LEMIERRE, médecin de l'Hôpital
Bichat.

M. LE PROFESSEUR GOSSET, chirurgien de la Salpê-
trière.

MM. LES DOCTEURS MOCQUOT, professeur agrégé,
chirurgien de l'Hôpital Bichat.

CADENAT, professeur agrégé,
chirurgien de l'Hôpital Saint-
Louis.

BOIDIN, médecin de l'Hôpital
Bichat.

CL. GAUTIER, médecin des Hôpi-
taux de Paris:

A NOTRE MAITRE

M. LE DOCTEUR ARMAND-DELILLE

Médecin de l'Hôpital Hérold

*Qui nous a suggéré l'idée de ce
travail et dont la bienveillance atten-
tive ne nous a jamais quitté au cours
de ces recherches, nous aidant de
son expérience et de ses conseils.*

A M. LE PROFESSEUR CALMETTE

*Qui a bien voulu nous accueillir
dans ses laboratoires.*

AU DOCTEUR A. SAENZ

*Qui nous a indiqué sa technique
de recherches.*

*A tous ceux qui nous ont guidé au cours de nos
études médicales, nous demandons d'accepter l'ex-
pression de notre vive reconnaissance.*

A M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

Professeur de Clinique de la tuberculose
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Laënnec

*Qui a bien voulu nous faire l'hon-
neur d'accepter la présidence de cette
thèse, nous offrons nos bien vifs
remerciements.*

ESSAIS D'ÉTUDE DE LA BACILLEMIE TUBERCULEUSE CHEZ L'ENFANT A L'AIDE DE LA MÉTHODE DE LOWENSTEIN

Introduction.

Depuis la découverte de Koch, en 1882, de nombreux auteurs ont cherché à mettre en évidence le bacille tuberculeux dans les différents produits pathologiques : expectorations, liquides pleuraux, liquides articulaires, granulations péritonéales, etc.

Depuis longtemps, et en particulier depuis le début de ce siècle, on considérait comme très vraisemblable l'existence d'une bacillémie tuberculeuse, et de nombreux auteurs se sont attachés à la recherche du bacille de Koch dans le sang des tuberculeux.

Quand on feuillette les travaux de ceux-ci, on constate que, malgré le grand espoir que pouvaient faire naître les résultats obtenus par quelques auteurs étrangers vers 1911-1912, les travaux qui ont suivi, et en particulier en France et aux Etats-Unis, ont donné des résultats assez décevants et les cas positifs sont restés très clairsemés. A quoi cela

tient-il ? Pourquoi le bacille de Koch est-il plus difficile à mettre en évidence dans le sang que ne l'est le bacille d'Eberth ou le streptocoque ? Cela tient-il au caractère fugace de la bacillémie ? Cela tient-il à l'existence de substances empêchantes du sang, gênant la culture ou son développement chez l'animal ? Un milieu spécial, bien approprié permettrait-il de cultiver le bacille de Koch à partir du sang comme le pense Lowenstein qui vient de mettre au point un nouveau milieu de culture, milieu à l'œuf avec lequel il obtiendrait de nombreux résultats positifs ?

C'est ce que nous nous sommes demandé et ce pourquoi nous avons entrepris ce travail, sans idée préconçue, avec le grand espoir d'obtenir par cette nouvelle méthode de Lowenstein de plus nombreux résultats positifs nous permettant des déductions cliniques intéressantes sur la tuberculose pulmonaire de l'enfant.

Dans le service de notre maître, le Dr Armand-Delille, à l'Hôpital Hérold, nous avons choisi des cas assez dissemblables ; nous avons recueilli le sang de grands enfants présentant des lésions pulmonaires ulcéro-caséuses en pleine évolution ; nous avons recueilli également le sang de jeunes enfants ayant présenté une primo-infection avec lésions pulmonaires et qui, au moment de l'examen, présentaient des signes cliniques et radiologiques d'ensemencement granuleux à évolution rapide ; enfin, nous avons recherché la bacillémie tuberculeuse

dans quelques cas de primo-infection grave : lésions granuliques généralisées évoluant très rapidement, ou méningite tuberculeuse.

Et malgré la recherche *toujours pratiquée au cours de périodes évolutives nettes*, nous devons bien dire que nos résultats se sont trouvés beaucoup moins satisfaisants qu'il était permis de le penser d'après des travaux étrangers antérieurs.

* * *

Nous rappellerons d'abord les essais antérieurs de recherche du bacille de Koch dans le sang des tuberculeux.

Dès 1866, c'est-à-dire avant la découverte de Koch, Villemin avait montré que le sang des tuberculeux pouvait provoquer une tuberculose expérimentale de l'animal, en tuberculisant deux lapins.

En 1884, Weichselbaum mettait en évidence le bacille de Koch chez trois malades atteints de tuberculose miliaire.

Toutes ces recherches apportent des cas positifs au cours de tuberculoses aiguës.

De même, Ettlinger, en 1893, tuberculise un cobaye avec le sang d'un malade atteint de péritonite aiguë. Par contre, tous les autres cas de tuberculose chronique sont restés négatifs.

Mais, en 1903, Jousset apportait deux cas positifs de recherche du bacille de Koch dans le sang sur

dix cas de tuberculose ulcéro-caséeuse chronique.

En 1904, nouveaux travaux de Jousset avec 3 cas positifs sur 15 de tuberculose chronique, et surtout 3 cas positifs sur ce que Jousset a appelé la *bacillémie primitive* chez des malades qui, par ailleurs, ne présentaient aucun autre signe apparent de tuberculose.

Après 1904, on sembla abandonner un peu les travaux concernant la bacillémie tuberculeuse ; mais c'est un peu plus tard, vers 1911 à 1913, que des auteurs étrangers, Susuki et Takaki, des Américains et surtout des Allemands, publièrent des résultats inespérés, positifs dans 90 à 100% des cas ; certains poussaient très loin leurs conclusions, admettant un parallélisme complet entre la cuti-réaction de Pirquet et la présence de bacilles dans le sang ; certains auteurs allemands renchérisaient en pensant que la recherche du bacille de Koch dans le sang avait une valeur diagnostique plus grande que la cuti-réaction.

En somme, tous ces auteurs pensaient que la bacillémie est un phénomène si banal qu'elle peut être décelée même chez des sujets sains avant l'apparition clinique de toute manifestation tuberculeuse.

C'est alors que l'exagération de ces résultats qui étaient trouvés par l'examen direct du sang le plus souvent, parfois par l'inoculation au cobaye, provoquent des travaux de contrôle intéressants en Allemagne même où Bernstein et Fued d'une part,

Schelbe d'autre part, apportent, par l'inoculation au cobaye, de nombreux résultats négatifs.

Devant ces opinions exactement opposées, des travaux très intéressants sur cette question sont faits en France dès 1912 où Nobécourt et Darré mettent en évidence, par l'inoculation au cobaye, le bacille tuberculeux dans le sang dans 4 cas sur 40 échantillons de sang provenant d'enfants atteints de tuberculose dont 21 étaient atteints de tuberculose aiguë ; enfin ces auteurs tuberculisèrent un cobaye avec le sang d'un malade atteint de pseudo-rhumatisme infectieux ; ce fait montrait l'existence d'un de ces cas de « bacillémie primitive » dont parlait Jousset dès 1904.

La même proportion de cas positifs est trouvée à l'examen direct chez l'adulte dans le travail très intéressant de L. Bernard, Debré, Baron paru en 1914 dans les *Annales de médecine* :

Sur 58 malades ces auteurs obtinrent 7 résultats positifs :

4 cas de granulie ;

1 cas de tuberculose aiguë ;

2 cas de tuberculose pulmonaire chronique
avec lésions ostéo-articulaires.

Ils concluaient à l'existence d'épisodes de « migration bacillaire » fugaces et transitoires difficiles à soupçonner cliniquement, et d'ailleurs assez rares, même dans les formes aiguës.

La même année, Rist, Armand-Delille, et Lévy-

Bruhl parvenaient à déceler la présence de 7 cas positifs à l'examen direct sur 40 cas examinés, mais les auteurs insistaient pour dire qu'une seule fois seulement sur ces 40 le cobaye fut tuberculisé.

Vers la même époque, à l'étranger Rosenberger et Kurashige insistent par contre sur l'opinion contraire et considèrent la bacillémie comme extrêmement fréquente et même constante au cours de la tuberculose pulmonaire.

En somme, nous sommes en 1914, nous retrouvons toujours, parmi les différents auteurs qui se sont occupés de ces questions, les mêmes opinions contradictoires.

En 1921, Turquéty dans sa thèse entreprend à nouveau des recherches sur la bacillémie tuberculeuse par l'inoculation au cobaye et conclut dans le sens où ont toujours été amenés à conclure tous les auteurs français jusqu'alors, à savoir, que la bacillémie tuberculeuse reste rare ; en effet, la thèse rapporte 3 cas positifs sur 10, mais qui sont trouvés uniquement parmi des tuberculoses miliaires avec généralisation sanguine.

La thèse de Mme Thiers rapporte la même année 3 résultats positifs sur 12 cas, tous mortels.

En résumé, les résultats obtenus dans la recherche des bacillémies tuberculeuses sont restés extrêmement décevants et variables suivant les auteurs.

Intérêt actuel des recherches concernant la bacillémie tuberculeuse.

Comment peut-on chercher à expliquer de telles divergences d'opinions chez les auteurs qui ont étudié cette question ? Divergences considérables puisque les uns accusent des résultats de 98 à 100 %, les autres 6 à 15 %.

Il semble qu'il soit logique d'imputer ces dissemblances aux méthodes de recherche qui ont été employées.

En effet, de nombreux auteurs ont recherché le bacille de Koch à l'examen direct sur lames après préparation; or beaucoup ont employé des techniques de préparations différentes, et le nombre de ces techniques montre suffisamment l'insuffisance de précision de la méthode; parmi ces techniques, retenons particulièrement le procédé de Calmette, le procédé de L. Bernard, Debré, Baron, par la soude et l'alcool, le procédé à l'antiformine; certaines méthodes introduisaient dans le culot de centrifugation des bâtonnets acido-résistants, véritables causes d'erreur, et il est permis de penser que c'est à ceux-ci que sont dues les grosses différences de statistiques de résultats positifs.

Les méthodes d'inoculation au cobaye, quoique très supérieures aux examens directs renferment en elles-mêmes encore quelques difficultés et quelques causes d'erreur.

La quantité de sang injectée doit être assez considérable, atteignant 10 à 20 cmc. et comme Calmette l'a montré déjà depuis longtemps, elle est toxique pour le cobaye, provoquant notamment quelquefois des phénomènes de shock aigus se terminant rapidement par la mort de l'animal. Il semble d'ailleurs que ces phénomènes de shock, s'ils sont dus, d'une part à l'introduction brutale d'une quantité considérable d'un sérum étranger dans la circulation de l'animal, soient dus également à un certain degré de toxicité de l'hémoglobine du sang humain ; peut-être serait-il possible d'obtenir de meilleurs résultats par la suppression de celle-ci après hémolyse comme on le pratique dans la méthode de Lowenstein, ou comme le rapporte Busson dans la *Wiener Klinische Wochenschrift* en pratiquant l'hémolyse par la saponine à 1/500.

En tous cas, la méthode d'inoculation, malgré ces améliorations, garde encore en elle des causes d'inconstances pouvant déterminer des appréciations variables : les réactions chez ces animaux extrêmement sensibles, il est vrai, à l'infection tuberculeuse, peuvent néanmoins présenter des variations suivant les sujets, suivant leur état de résistance, suivant leur âge, leur état physiologique. En outre, même avec des doses de sang considérables, la bacillémie

restant parfois assez discrète, la quantité de bacilles injectés est minime et la durée de développement des bacilles sera d'autant plus longue; c'est ainsi qu'il ne faut pas hésiter quelquefois à tarder plusieurs mois avant de sacrifier un cobaye injecté, et c'est dans ces conditions qu'on trouve à l'autopsie des lésions tuberculeuses alors qu'un autre animal sacrifié beaucoup plus tôt n'aurait pas permis indubitablement de considérer le cas comme positif.

On voit donc combien il y aurait d'intérêt dans le problème de la bacillémie, à pouvoir éliminer plusieurs de ces trop nombreuses inconnues.

Et c'est pourquoi certains auteurs ont déjà pensé à l'utilité que présenterait la découverte d'un milieu de culture du sang, qui serait bien adapté au développement du bacille de Koch, et qui gardant toujours la même composition fixe, les mêmes propriétés physiques et la même réaction chimique, diminuerait le nombre des inconnues que présentent les autres méthodes, méthodes d'examen direct ou d'inoculation à l'animal.

Léon Bernard n'écrivait-il pas en 1914 :

« La découverte d'un milieu de culture plus favorable que ceux que nous connaissons actuellement serait sans doute d'une haute utilité pour avancer la question. »

Ce regain d'activité que redonne à l'étude des bacillémies tuberculeuses la connaissance d'une méthode de culture permet de rappeler quel pourrait être le gros intérêt clinique de cette recherche.

L'opinion qui prédomine actuellement, c'est que toute tuberculose viscérale est précédée d'un épisode bacillémique, toute localisation du bacille de Koch sur un organe quelconque est précédée, à plus ou moins bref délai, d'un transport de bacilles dans le sang ; d'ailleurs, il s'agit bien plutôt d'un transport, d'après l'opinion de la majorité des auteurs, que d'une véritable septicémie entraînant un développement et une extension rapide des bacilles ; d'ailleurs le sang est un très mauvais milieu de culture pour le bacille de Koch et on peut déjà penser que la décharge bacillaire peut être variable, mais en général relativement minime, et de durée assez courte ; il nous faut noter d'ailleurs que les meilleurs résultats obtenus par les Allemands par la méthode de Lowenstein concerne des *tuberculo-ses osseuses*, tuberculo-ses qui ont déjà de longue date été considérées comme de véritables foyers métastatiques du bacille tuberculeux après son transport dans le système circulatoire.

Cliniquement d'ailleurs, en dehors de nombreux épisodes évolutifs de la tuberculose, qui peuvent faire soupçonner l'existence de décharges bacillémiques, celles-ci peuvent être le premier symptôme d'une tuberculose de début, tuberculose de primo-infection ou tuberculose de réinfection dont la primo-inoculation est restée méconnue. Et il y aurait intérêt à rechercher *bactériologiquement* cet épisode bacillémique initial dont la traduction *clinique* est connue dans un certain nombre de cas.

La *typho-bacillose* de Landouzy est le type de cette décharge bacillaire primitive dans le sang, et qui peut s'accompagner ensuite de localisations tuberculeuses bénignes et passagères qui régressent rapidement.

Dans d'autres cas, cette bacillémie, précédant de plus longtemps l'éclosion de lésions organiques localisées, peut passer plus ou moins inaperçue cliniquement ; celle-ci correspond à ce que Jousset a appelé la bacillémie primitive *prétuberculeuse*, ce que d'autres ont appelé *bacillémie latente*, chez des enfants notamment, qui ne présentaient pas de symptômes cliniques bien nets, enfants athrepsiques, avec chute de poids, parfois petite poussée de température. L'opinion de Jousset est que cette bacillémie primitive doit être extrêmement répandue, et en effet on peut penser que lorsque le laboratoire pourra venir d'une façon plus efficace en aide à la clinique sur ce sujet des bacillémies tuberculeuses, de nombreux épisodes fébriles chez les enfants pourront peut-être trouver leur explication dans l'existence d'une petite bacillémie discrète et passagère ; les fièvres dites autrefois « de croissance » ne sont-elles pas considérées classiquement dès maintenant comme des manifestations d'impregnation tuberculeuse généralement bénigne.

Enfin, nous voudrions signaler, par quelques mots les résultats extrêmement intéressants trouvés par Lowenstein et quelques auteurs allemands à l'aide de sa méthode de culture qui aurait donné 21 résul-

tats positifs sur 21 cas de rhumatisme articulaire aigu qui auraient été étudiés. Ces résultats surprenants méritent d'ailleurs d'être vérifiés et contrôlés, et malheureusement nous n'avons pas eu la possibilité matérielle d'étudier un seul cas de rhumatisme articulaire aigu.

Nous voyons donc l'intérêt actuel que peut présenter l'étude de la bacillémie tuberculeuse par la méthode de Lowenstein.

Si nous avons entrepris de faire une étude d'ensemble sur la pathogénie de la tuberculose, et surtout sur les tuberculoses de primo-infection graves, il est toute une série de recherches qu'il eût été indispensable d'entreprendre ; nous voulons parler des recherches du virus filtrant tuberculeux, « l'Ultra virus tuberculeux » de Calmette dont les travaux de Fontès, Vaudremer, Calmette et Valtis, L. Bernard et Desbucquois, Armand-Delille, Saenz et Bertrand, Paiseau et Dumansky, Arlouing et Dufour, Sergent et ses collaborateurs, et beaucoup d'autres encore, ont montré l'importance notamment au cours de la recherche des lésions ou des bacilles tuberculeux chez le cobaye injecté.

Mais en entreprenant ce travail, nous avons eu surtout en vue l'étude du degré de précision qu'on pouvait attendre de la nouvelle méthode de culture de Lowenstein et son intérêt scientifique et clinique ; c'est pourquoi nous avons limité volontairement nos recherches à un essai de culture du bacille de Koch à partir du sang.

Pour ce nous avons pratiqué une série d'expériences à l'Institut Pasteur dans les laboratoires que M. le Professeur Calmette a bien voulu mettre à notre disposition, ce dont nous ne saurions trop vivement le remercier.

Technique des Recherches.

Nous avons cherché à mettre en évidence le bacille de Koch dans le sang par la nouvelle méthode de Lowenstein, d'après les indications que nous a très aimablement transmises M. le Docteur A. Saenz.

La technique est la suivante :

10 cmc. de sang sont recueillis, *avec une asepsie absolue* dans une des veines du pli du coude ; ce sang recueilli dans une seringue est projeté dans un tube contenant 3 cmc. d'une solution de nitrate de soude à 10 % stérile. Chez le jeune enfant, nous avons eu de bons résultats en aspirant auparavant dans la seringue une petite quantité de citrate de soude, ce qui empêchait la coagulation de s'effectuer très rapidement dans la seringue elle-même ; car il est à peu près indispensable d'obtenir au moins 10 cmc. de sang.

Le sang citraté est ensuite mis en contact dans un verre avec 10 cmc d'une solution d'acide acétique à 5 % stérile ; l'hémolyse commence à s'effectuer immédiatement ; on agite durant cinq minutes avec une baguette de verre de façon à obtenir une hémolyse parfaite et homogène, ce dont on s'aper-

çoit par la teinte brun très foncé, presque noir, que prend le mélange liquide ; celui-ci est mis à centrifuger pendant 10 minutes à un quart d'heure, dans des tubes stériles. On obtient ainsi un culot de centrifugation assez abondant qui garde la même teinte ; on décante, on lave à l'eau distillée. Il est très important que ce lavage soit effectué d'une façon parfaite ; pour ce, nous agitons dans le tube même à centrifuger durant quelques instants avec une pipette flambée, jusqu'à ce que le liquide soit redevenu parfaitement homogène. On centrifuge à nouveau pendant cinq minutes, puis on lave à nouveau.

Deux lavages sont généralement suffisants, cependant, si besoin est, d'autres lavages pourront être effectués ; en tous cas *il est absolument indispensable* que le dernier culot de centrifugation obtenu, moins abondant, soit complètement débarrassé de son hémoglobine et qu'on obtienne la teinte gris clair caractéristique indiquant que l'hémolyse d'abord, les lavages ensuite, ont été bien faits.

Il est bien entendu que toutes ces manipulations sont faites stérilement.

On ensemence ensuite sur le milieu de Lowenstein avec une pipette large et on répartit soigneusement sur le milieu. Ces tubes ensuite cachetés à la paraffine sont mis à l'étuve horizontalement.

Il est absolument exceptionnel d'y déceler des colonies visibles à l'œil nu.

Le premier examen microscopique devra être fait

quinze jours après l'ensemencement. *S'il est positif*, on fera un raclage du milieu dans les trois ou quatre jours qui suivront et onensemencera sur un nouveau tube de milieu de Lowenstein car des substances provoquant la lyse des bacilles se développent rapidement sur le milieu ; on obtiendra ainsi, dans des cas qui pourraient être douteux à un premier examen, des bacilles de Koch absolument typiques lors du deuxième examen.

On peut soupçonner semble-t-il un résultat positif lorsque la surface du milieu paraît légèrement granuleuse ; on effectuera les grattages en des zones très différentes de la surface du milieu, de préférence dans les zones qui paraissent les plus granuleuses ; on étale sur lames et on fait une coloration de Ziehl.

Notons que, si l'hémolyse ou les lavages ont été mal faits, on obtient un véritable vernis qui sèche sur la surface du milieu, et il est alors tout à fait exceptionnel d'y voir se développer des bacilles.

Signalons que le milieu de Lowenstein que l'auteur a jugé favorable au développement du bacille tuberculeux est essentiellement composé de :

Phosphate monopotassique, citrate de soude, sulfate de magnésie, asparagine, glycérine, fécule jaune d'œuf, et rouge congo ou vert malachite.

Résultats déjà obtenus par quelques auteurs à l'aide de la méthode de Lowenstein.

Les résultats publiés par Lowenstein sur sa méthode sont surprenants ; au cours de la tuberculose miliaire ou de la méningite tuberculeuse, les résultats positifs sont de 100 % d'après l'auteur.

Dans les formes chirurgicales de la tuberculose, sur 8 cas étudiés, l'hémoculture a été positive dans 6 cas, encore s'agissait-il de malades présentant un état général assez bon et peu de température.

Dans la tuberculose pulmonaire grave, les résultats atteignent 70 % ; dans les formes légères, ils ne s'abaissent pas au dessous de 40 %.

L'auteur conclut en disant que la bacillémie est une manifestation extrêmement fréquente chez les tuberculeux.

Popper, Bodart et Schindler, assistants à l'Institut anatomo pathologique de l'université de Vienne ont cherché à ensemençer d'abord sur le milieu de Lowenstein du sang de cadavres de malades morts de tuberculoses pulmonaires aiguës ou chroniques évolutives, de méningite tuberculeuse ou de tuberculose miliaire ou bien encore de tuberculose génitale ; sur 24 échantillons de sang recueillis, l'hémo-

culture se serait montrée positive 18 fois, ce qui donne une proportion de 75 %.

Dans 12 cas les auteurs ont ensemencé des échantillons de sang de malades vivants présentant le plus souvent des manifestations rhumatismales ; dans 11 cas seulement en réalité le sang a été recueilli sur le vivant, le 12^e échantillon ayant été recueilli au cours de l'autopsie ; et les auteurs ont constaté que l'hémoculture sur le cadavre donnait plus rapidement des résultats visibles à l'œil nu, que sur le vivant où seul un examen microscopique attentif et prolongé a pu faire découvrir les bâtonnets acido-résistants typiques.

En tous cas, Popper, Bodart et Schindler concluent à l'extrême fréquence des bacillémies tuberculeuses et pensent même que la dissémination sanguine est favorisée par une infection banale surajoutée, et cherchent à expliquer les bacillémies au cours de manifestations articulaires en faisant intervenir une modification d'immunité se traduisant par des réactions anaphylactiques au cours d'une infection surajoutée ; nous pensons qu'il est est d'ailleurs prématuré d'affirmer ces explications pathogéniques.

D'ailleurs, il faut bien dire que ce sont surtout des questions que se sont posées les auteurs, questions auxquelles ils se proposent de répondre d'ici quelque temps à la suite de nouvelles expériences.

Des résultats étonnants auraient été également trouvés par Lichenstein dans 11 cas sur 16, et par

Reitter dans 22 cas sur 27 cas de rhumatisme articulaire aigu.

Ce qu'il faut surtout retenir, c'est la proportion considérable de résultats positifs obtenus par les auteurs ci-dessus par l'ensemencement du sang.

Ces résultats surprenants ont intéressé au plus haut point les auteurs français et étrangers ; Nanu, Jonnesco et Stéfanescu (de Bucarest) n'ont obtenu que 2 résultats positifs sur 24 : il s'agissait d'une pleuro-péritonite bacillaire, et d'un cas de rhumatisme poly-articulaire avec endopéricardie.

Domingo trouve des résultats positifs dans 6 % des cas environ.

Enfin, en France, Saenz s'est occupé de cette question ; il a examiné 300 échantillons de sang dans les laboratoires du professeur Calmette à l'Institut Pasteur, et après ces expériences prolongées longuement et soigneusement, il n'accuse, notamment dans une note à la Société de Biologie du 11 juillet 1931, qu'une proportion de résultats positifs n'atteignant guère que 6 %.

Les résultats obtenus par cette méthode sont donc nettement contradictoires, les uns trouvant 6 % de résultats positifs, les autres 60 à 100 %.

C'est en présence de ces résultats si différents que nous avons entrepris ce travail.

Résultats personnels.

Nous avons poursuivi nos expériences à l'Institut Pasteur pendant près de cinq mois ; nous n'avons pas eu matériellement la facilité de recueillir, durant ce temps, de nombreux cas de tuberculose de primo-infection grave, mais nous en avons recueilli cependant quelques-uns, et dans tous les autres cas, nous nous sommes efforcé, au moment de recueillir le sang, de nous mettre dans les meilleures conditions permettant de penser que le taux de la bacillémie sera suffisamment élevé pour donner desensemencements positifs.

Nous avonsensemencé le sang de 15 petits malades parmi lesquels nous avons choisi :

4 cas de tuberculose aiguë grave, granulies ou méningite, ou tuberculose ulcéro-caséreuse à évolution rapide.

3 cas de tuberculose à allure chronique chez de jeunes enfants, qui se sont terminés par une généralisation ou une granulie pulmonaire.

6 cas de tuberculose chronique, généralement à type ulcéro-caséeux, chez de grands enfants porteurs ou non de pneumothorax, et qui présentaient

un mauvais état général : de la température, de l'amaigrissement, voir même de la somnolence.

2 cas de pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse chez des enfants présentant une température persistante.

Sur ces 15 cas, nous n'avons eu qu'un seul résultat positif ; il s'agissait d'un enfant de 7 mois qui présentait une affection pulmonaire aiguë à type clinique de broncho-pneumonie, au début, avec une température en plateau et une cuti-réaction positive ; il s'agissait, en somme, d'une tuberculose aiguë qui a évolué en trois semaines.

Cas positif

OBSERVATION

L'enfant C... Jeannette, âgée de 7 mois, Salle Jules Simon N° 7 est restée en contact prolongé avec son père tuberculeux.

A son entrée à l'Hôpital Hérold, elle est malade depuis trois jours environ, présentant de la toux et une température à 38°7, toux pénible, difficile, accompagnée de quelques vomissements.

A l'examen, on est en présence d'une enfant présentant une dyspnée intense avec battement des ailes du nez et tirage ; le pouls est petit, rapide, la température élevée, à 39°5, sensible ment en plateau. A l'examen de la bouche on constate la présence de muguet.

A l'auscultation, on entend à droite un souffle et des râles humides assez fins remontant jusqu'à l'aisselle. — En un mot cette enfant présente des signes de Broncho-pneumonie aiguë.

La Cuti réaction est positive.

On ne trouve pas de spleuomégalie.

Le foie et le cœur sont normaux.

Par ailleurs, cette enfant présente des signes de Rachitisme et notamment un thorax globuleux, avec chapelet costal. —

Evolution. — L'enfant continue ainsi à présenter de la dyspnée, une température à petites oscillations entre 39 et 39°5.

Le 21 Janvier, date du prélèvement de Sang, la température s'est encore élevée, atteignant 40°4; elle a subsisté ainsi, oscillant légèrement entre 39°6 et 40° jusqu'au 1^{er} février, veille de la mort, où elle a atteint 41°.

L'état général est devenu de plus en plus mauvais, l'enfant diminuant de plus en plus de poids, passant de 5 kg. 750 le 8 Janvier, jour de son entrée, à 4 kg. 750 le 29 Janvier.

Un examen radiographique pratiqué le 11 Janvier montre une ombre circulaire, mal limitée dans la zone péri-hilaire gauche.

Deux autres examens radiographiques, l'un pratiqué le 25 Janvier, l'autre le 1^{er} février, montrent une extension assez rapide de cette ombre, et à la base la présence de zones plus claires qui font penser à des excavations; on note aussi l'apparition d'une ombre légère dans la zone inter-cléido-hilaire droite.

L'enfant meurt le 2 février.

A l'autopsie, on constate que le poumon gauche semble

infiltré dans toute son étendue, présentant notamment à la base de gros nodules blanchâtres assez durs.

Les poumons sont mis immédiatement dans le formol.

Le 23 février 1932, on fait des coupes longitudinales des deux poumons et on constate que tout le lobe inférieur gauche n'est plus constitué que par trois énormes cavernes ; ces cavernes renferment du pus en abondance, dans lequel on met en évidence microscopiquement de nombreux amas de bacilles de Koch. — Le lobe supérieur est infiltré dans toute son étendue, présentant çà et là de petites cavernes de la taille d'un petit pois. — Le poumon droit présente à son sommet quelques nodules d'infiltration mais il est relativement peu atteint ; par ailleurs la trachée est déviée à droite par deux grosses masses ganglionnaires.

Examens de laboratoire. — Le sang est recueilli, traité par la méthode de Lowenstein et ensemencé sur un seul tube large, le 21 janvier 1932.

Le 18 février 1932, c'est-à-dire au 28^e jour, on fait un grattage, un étalement sur lames, on colore par la méthode de Ziehl, et on constate au milieu d'amas et de débris leucocytaires, çà et là, en différents points de la lame, la présence de bacilles de Koch, acido-résistants, les uns longs, les autres plus courts, les uns présentant encore un aspect granuleux ; on constate en outre la présence de quelques granulations gardant la coloration par la fuchsine.

Le 24 février, repiquage sur un nouveau tube de Lowenstein ; au 12^e jour, c'est-à-dire rapidement, on constate l'apparition d'une culture abondante, visible à l'œil nu ; sous le microscope, on trouve de riches amas de bacilles de Koch, les uns granuleux, les autres absolument typiques.

Observations négatives.

OBSERVATION I

L'enfant R... Jacqueline, âgée de 5 ans, entre à l'hôpital Hérold au début de janvier 1932.

Dans ses antécédents collatéraux on trouve un oncle bacillaire auprès duquel l'enfant a longtemps vécu ; dans son histoire on relève essentiellement un amaigrissement de 6 kgr. depuis octobre dernier c'est-à-dire en deux mois et demi, des poussées de température fréquentes, de l'anorexie.

Depuis quinze jours, la température est aux environs de 38° 38°5, sensiblement en plateau, l'amaigrissement continue progressivement.

A l'examen, on est en présence d'une enfant pâle, très fatiguée, présentant une légère dyspnée.

Le foie et le cœur sont normaux, la rate est palpable au-dessous du rebord costal.

La cuti-réaction est positive, on note la présence de bacilles de Koch dans l'expectoration.

A l'auscultation on trouve au début, quelques petits râles humides à la base gauche.

Une radiographie faite le 11 janvier 1932, montre une image de granulie absolument typique.

L'enfant continue à présenter un état général de plus en plus mauvais, une dyspnée progressivement de plus en plus intense, et finalement elle meurt le 27 janvier.

A l'autopsie, on trouve des poumons farcis dans toute

leur étendue, de petites granulations, le foie est sensiblement normal, la rate augmentée de volume présente quelques granulations, on note également des granulations disséminées sur le péritoine.

Examens de laboratoire. — Le sang est recueilli le 13 janvier 1932, traité etensemencé sur trois tubes du milieu de Lowenstein. Le 29 janvier c'est-à-dire au seizième jour, on fait un grattage, un étalement sur lames une coloration de ziehl, on trouve des amas acido-résistants à forme de bacilles un peu courts et granuleux dont on ne précise pas la nature, le 12 février c'est-à-dire au vingt-huitième jour on fait un deuxième grattage suivi d'étalement sur lames et de coloration, on ne constate plus alors que quelques leucocytes, mais il n'y a plus trace de bacilles acido-résistants.

· OBSERVATION II

L'enfant N... Auguste âgé de 12 ans salle Gassicourt n° 4 entre dans le service le 23 octobre 1931, on ne trouve aucune trace d'antécédents familiaux ni personnels.

A son entrée, l'enfant est malade depuis quinze jours environ, époque à laquelle il a ressenti de la céphalée et un point de côté : depuis ce temps la température oscille à 37° 38°, l'enfant tousse, ne crache pas, il présente un amaigrissement très rapide.

A l'auscultation on ne constate rien de particulier.

La cuti-réaction est négative ; mais un lavage d'estomac pratiqué le 28 octobre montre la présence de bacilles de Koch.

Une radiographie présente un aspect mie de pain caractéristique.

Un nouvel examen le 4 novembre fait entendre un souffle au niveau de la zone moyenne du poumon droit et quelques râles humides à la pointe de l'omoplate.

Une deuxième cuti-réaction pratiquée le 11 novembre reste négative.

L'infection évolue rapidement et progressivement sans modification appréciable des signes physiques, la température oscille entre 38° et 40° ; l'amaigrissement est très important le poids passant de 27 kgr. à 24 kgr. en trois semaines.

L'enfant meurt le 25 novembre.

A l'autopsie, on constate de fines granulations pulmonaires disséminées des deux côtés, quelques granulations sur le diaphragme, quelques granulations à la surface du foie.

Examens de laboratoire. — Le sang est recueilli, traité et ensemencé sur le milieu de Lowenstein le 31 octobre 1931. Le 25 novembre on fait un grattage et on ne trouve rien à l'examen microscopique.

OBSERVATION III

L'enfant L. B..., Yvonne âgée de 8 ans, salle Josias n° 2, dont la maladie a fait découvrir la présence d'une tuberculose pulmonaire évoluant chez sa mère, entre à l'hôpital Hérold le 2 février 1932, cette enfant parfaitement bien portante auparavant présente depuis quelques temps :

Une toux légère, quelques troubles de l'état général, de l'asthénie, de la fatigue, un peu de tristesse et un léger amaigrissement.

Le début effectif de sa maladie actuelle remonte au 31 janvier, date à laquelle elle a commencé à se plaindre de céphalée et a présenter des vomissements.

A l'examen on constate :

Une obnubilation légère, de la raideur de la nuque, un signe de Kernig ; pas de photophobie ni de troubles oculaires ; le pouls est lent, irrégulier, la respiration un peu irrégulière ; en outre on constate l'existence de la raie méningitique ; la constipation est opiniâtre et le ventre rétracté.

La cuti-réaction est négative.

La ponction lombaire ramène un liquide clair hypertendu, hyperalbumineux (0 gr. 71) avec une grosse lymphocytose, peu de polynucléaires.

Le 6 février l'état général s'aggrave ; la température continue à osciller entre 37° et 38°, mais la torpeur s'accroît par intervalles, l'amaigrissement est rapide et l'enfant présente une incontinence d'urine.

Le 8 février on constate de l'inégalité pupillaire et un léger strabisme divergent.

Le 9 l'enfant est dans un coma complet interrompu de temps à autre par une plainte ; les pupilles sont dilatées.

Le 10 apparaît nettement une paralysie de la musculature externe de l'œil gauche, le pouls est rapide, à 160, la température à 38°, la respiration irrégulière avec des phases d'apnée, l'amaigrissement est considérable.

Une radiographie pratiquée dans les premiers jours de

son arrivée montre une réaction parenchymateuse inter-cléido-hilaire droite.

Malgré des injections de cyanure de mercure pratiquées quotidiennement dans un but surtout moral, l'enfant meurt le 12 février au soir.

Examens de laboratoire. — 10 cm. de sang ont été recueillis et traités selon la méthode de Lowenstein sur un tube large le 6 février 1932; on procède à un grattage suivi d'étalement sur lames et de coloration, et on ne trouve pas de bacilles de Koch (26 février 1932).

OBSERVATION IV

L'enfant B..., âgée de 13 ans 1/2 salle Josias n° 17, sans antécédents tuberculeux ni personnels ni familiaux, malade depuis le 15 septembre 1931 environ, c'est à ce moment que l'enfant s'est sentie très fatiguée, anorexie, présentant des frissons, de la somnolence, de la température, elle s'est mise à maigrir, et à tousser. Depuis le 8 octobre 1931 date de son entrée à l'hôpital Hérold l'enfant présente une température oscillant à 37°5,39° voir même 40°, l'expectoration est assez abondante, renfermant de nombreux bacilles, l'amaigrissement est très marqué le poids passant de 35 kgr. à 27 kgr. en trois semaines; l'enfant reste somnolente presque constamment.

Examen. — Appareil pulmonaire : à gauche : pneumothorax thérapeutique commencé le 12 octobre 1931.

A droite : submatité du sommet, pectoriloquie légère, bronchophonie nette, retentissement de la toux, quelques râles humides.

Rate, cœur : normaux.

Foie : sensiblement normal.

Examen radiographique. — Le 7 octobre 1931 on voit des lésions déjà étendues avec petites cavernes dans la région para-hilaire gauche et dans la moitié inférieure du lobe supérieur.

A droite : pas de lésions nettement apparentes.

Le 21 octobre, 2^e radiographie qui montre :

A gauche une diffusion granulique, des lésions au sommet et au lobe inférieur.

A droite un ensemenement granulique du lobe supérieur et une partie du lobe moyen.

L'évolution se poursuit rapidement avec somnolence et température à grandes oscillations. Etat général de plus en plus mauvais.

Mort en fin décembre 1931. L'autopsie n'a pas pu être faite.

Examens de laboratoire. — PREMIÈRE RECHERCHE : 10 cmc. de sang ont été recueillis et traités selon la méthode de Lowenstein le 9 novembre etensemencés sur trois tubes du milieu à l'œuf. Le 17 décembre un examen à l'œil nu ne révèle la présence d'aucune colonie de bacilles. Après grattage, étalement sur lames et coloration on ne constate l'existence d'aucun bacille acido-résistant.

DEUXIÈME RECHERCHE : Le 2 décembre 10 cmc. de sang sont à nouveau recueillis traités etensemencés, le 28 décembre l'examen microscopique est encore négatif.

OBSERVATION V

L'enfant F... Marcel, âgé de 2 ans $1\frac{1}{2}$, salle Jules-Simon, n° 1, entre à l'hôpital Hérold le 10 octobre 1931, malade depuis 1 mois environ, présente à l'examen le 6 octobre 1931 une submatité sur toute l'étendue du poumon droit en arrière et en avant, des râles disséminés sous la clavicule et dans l'aisselle droite.

Le cœur, le foie et la rate paraissent normaux.

Par ailleurs la température oscille entre $37^{\circ}5$ et 39° .

Cuti-réaction positive.

Un lavage d'estomac montre l'existence de nombreux bacilles.

Le 17 novembre (au moment où le sang a été recueilli) l'examen fait entendre des souffles et de très nombreux râles humides disséminés sur toutes la hauteur des deux champs pulmonaires. L'état général est très mauvais : amaigrissement rapide, la température persiste très élevée et à grandes oscillations de 38° à 40° , on constate en outre l'existence d'une grosse rate.

Le 19 novembre l'état général est de plus en plus mauvais, l'enfant est somnolent et présente quelques signes méningés.

Radiographie. — 6 octobre 1931 : assez forte réaction ganglionnaire droite, lésions irrégulières sur toute l'étendue du lobe supérieur et une partie du lobe moyen droit.

A gauche : réaction parenchymateuse du sommet. — Le 28 octobre 1931 : Ensemencement granulique total des deux champs pulmonaires.

Mort fin novembre, on constate à l'autopsie un semis de granulations pulmonaires et une petite caverne du sommet gauche ; la rate est grosse et présente quelques granulations.

Examens de laboratoire. — 10 cmc. de sang sont recueillis, traités et ensemencés le 17 novembre sur trois tubes du milieu de Lowenstein. Le 15 décembre, rien à l'examen macroscopique, aucun bacille à l'examen microscopique.

OBSERVATION VI

L'enfant D... Paulette, âgée de 20 mois, en contact depuis sa naissance avec un père bacillaire présente : une hypotrophie marquée (6 kgr. 780 à 16 mois), un gros rachitisme (déformations osseuses, tibias aplatis, incurvés, dentition très en retard),

On trouve à un premier examen en septembre 1931 des signes de condensation de la base gauche ; en novembre on constate au sommet droit : souffle et retentissement du cri ; à la base droite un foyer de râles humides et une rate perceptible à la palpation.

La cuti-réaction est positive, on n'a pas trouvé de bacilles après lavage de l'estomac.

La radiographie montre une grosse réaction ganglionnaire avec légère réaction parenchymateuse péri-ganglionnaire droite.

Le 12 janvier 1932, très mauvais état général, enfant pâle, fatiguée, amaigrie, passée de 6 kgr. 650 à 5 kgr. 700

en quinze jours, présentant une température oscillant entre 38° et 39°.

Auscultation. — Souffles à timbre creux, râles humides en nombreux foyers, gargouillements, tous ces signes étant disséminés dans l'étendue des deux champs pulmonaires.

Radiographie. — Ensemencement granulique de tout le poumon droit, début d'ensemencement à extension rapide du poumon gauche.

Mort le 17 janvier 1932. On constate à l'autopsie des lésions granuliques et spéléculaires des deux poumons, une rate grosse avec quelques granulations disséminées également sur le péritoine.

Examens de laboratoire. — 10 cmc. de sang sont ensemencés sur deux tubes du milieu de Lowenstein le 11 janvier 1932, un premier grattage le 1^{er} février ne révèle à l'examen microscopique aucun bacille de Koch. Le 12 février on fait un nouveau grattage et on ne trouve pas encore de bacilles.

OBSERVATION VII

L'enfant R... Jeanne, âgée de 11 ans, entre à l'hôpital Hérold en octobre 1931, sans antécédents collatéraux particuliers, présente de l'anorexie, de l'asthénie, de la toux et quelques petites poussées de température depuis mai dernier.

Etat général relativement satisfaisant ; cependant la température oscille entre 38° et 39°.

A l'examen de l'appareil pulmonaire : retentissement de

la voix et de la toux, au sommet droit quelques râles humides intermittents, surtout après la toux.

Cœur, foie, rate : normaux.

L'examen radiographique montre des hiles chargés et une opacité des deux sommets,

La cuti-réaction est positive.

On trouve des bacilles de Koch dans l'expectoration.

L'état général devenant de moins en moins satisfaisant (amaigrissement de 1 kgr. 600 en 15 jours) un pneumothorax bilatéral est créé en fin novembre 1931.

Examen de laboratoire. — 10 cmc. de sang sont recueillis, traités,ensemencés sur trois tubes du milieu de Lowenstein. Le 15 décembre rien à l'examen macroscopique, aucun bacille à l'examen microscopique.

OBSERVATION VIII

L'enfant D... Bernard, âgé de 13 ans, est entré dans le service pour : toux, amaigrissement, anorexie et des lésions ulcéro-caséuses des deux sommets, un pneumothorax est créé le 30 octobre 1931, un pneumothorax gauche est créé huit jours plus tard.

Etat général mauvais, appétit médiocre, amaigrissement de 3 kgr. 300 en 2 mois du 5 novembre au 5 janvier. Température oscillant depuis trois mois entre 37° et 38°.

Cuti-réaction positive.

Nombreux bacilles dans l'expectoration.

Examens de laboratoire. — Le 9 décembre 10 cmc. de sang sont recueillis traités etensemencés sur le milieu de

Lowenstein (2 tubes). Le 12 janvier après grattage du milieu, étalement et coloration, on ne constate aucun bacille de Koch.

OBSERVATION IX

L'enfant D... Claude, salle Trousseau, n° 4, est âgé de 27 mois, présentant une cuti-réaction positive est atteint depuis septembre 1931 de lobite moyenne droite ; un lavage d'estomac suivi de la recherche des bacilles n'a jamais montré de résultat positif ; mais actuellement l'état général devient mauvais, l'enfant est pâle, fatigué, amaigri (perte de 2 kgr. de fin octobre au début de janvier) ; sa température oscille entre 37°2 et 38°.

A l'examen : on note un foyer de râles humides à la base droite, une rate palpable un peu en dessous des fausses côtes ; cependant une radiographie pratiquée le 6 janvier 1932 ne montre pas de modification de l'état pulmonaire.

Examens de laboratoire. — Le 11 janvier 10 cmc. de sang sont recueillis, traités etensemencés par la méthode de Lowenstein sur un tube large. Le 1^{er} février on fait un grattage suivi d'un étalement sur lames et d'une coloration et on constate à l'examen microscopique la présence de quelques leucocytes, mais aucune image de bacilles de Koch.

OBSERVATION X

L'enfant D... Edouard, âgé de 3 ans 1/2, salle Gassicourt, est entré à l'hôpital Hérold en observation pour ses antécédents collatéraux, en effet, un frère et une sœur bacillaires,

un père qui tousse et crache. Dans les antécédents personnels on note une coqueluche, une rougeole, une congestion pulmonaire, enfin depuis quelque temps cet enfant présente fréquemment des poussées de température.

A l'examen : on note une submatité de la zone moyenne du poumon droit et une diminution du murmure vésiculaire, du retentissement du cri, et un souffle expiratoire.

Cœur, foie, rate : normaux.

L'examen du contenu gastrique après lavage de l'estomac ne montre pas la présence de bacilles.

Le poids reste stationnaire, mais l'enfant présente un état général peu satisfaisant : une température à 38°, de l'anorexie, de la pâleur, de l'asthénie.

L'examen radiographique montre la présence d'une grosse adénopathie droite, s'étendant jusqu'au sommet, et de lésions parenchymateuses disséminées autour de cette adénopathie.

Examens de laboratoire. — Le 23 novembre, 10 cmc. de sang sont recueillis, traités et ensemencés selon la méthode de Lowenstein. Le 27 décembre on procède à un grattage, à un étalement et à une coloration ; à l'examen microscopique on ne constate aucun bacille de Koch.

OBSERVATION XI

L'enfant D... Charles, salle Gassicourt, âgé de 4 ans 1/2, frère du précédent, est malade depuis une rougeole qu'il a présenté en avril 1931 : toux, amaigrissement, sueurs noc-

turnes, anorexie, poussées de température, présente une cuti-réaction positive.

En juillet 1931, on constatait à l'examen : une submatité du sommet droit en arrière, et un souffle à timbre tubaire des fosses sous et sus-épineuses droites, en avant de la bronchophonie, de la pectoriloquie aphone et un souffle tubaire sous-claviculaire droit.

Cœur, foie, rate : normaux.

L'examen radiographique à ce moment montrait une petite adénopathie hilare droite et une image typique de lobite supérieure ; les autres lobes droit et gauche restant indemnes.

Une nouvelle radiographie pratiquée en septembre 1931 montre quelques pommelures au niveau du lobe moyen droit et une réaction hilare un peu plus chargée à gauche.

Devant ces signes d'aggravation liés à une aggravation de l'état général : amaigrissement, température ; un pneumothorax est pratiqué le 12 décembre 1931.

Après une légère amélioration on retrouve en fin novembre 1931 un enfant faisant à nouveau une température à 37°5, 38°, présentant une dyspnée assez marquée, restant somnolent de façon à peu près continuelle, présentant un peu de céphalée, quelques nausées ; couché en chien de fusil, le dos tourné à la lumière, montrant en un mot des signes fonctionnels permettant de soupçonner une dissémination des lésions tuberculeuses accompagnée d'un amaigrissement de plus de 2 kgr. (15 kgr. à 13 kgr. 800).

Cependant on ne constate pas de signe de Kernig, pas de raideur des membres inférieurs, pas de raie vaso motrice.

Cet état ne fut d'ailleurs que passager mais subsista néanmoins pendant une durée de quinze jours.

Examen de laboratoire. — C'est au moment de cette période d'aggravation que le sang a été recueilli et traité comme de coutume le 9 décembre ; après grattage et étalement sur lames le 12 janvier on ne trouve aucun bacille de Koch.

OBSERVATION XII

L'enfant L .. Jacqueline, 9 ans, n° 3, salle Josias, dont le père est en traitement à l'hôpital Cochin pour tuberculose pulmonaire ayant nécessité un pneumothorax droit, ne présente rien de particulier dans ses antécédents personnels : qu'une coqueluche, rougeole, varicelle ; cependant on note des bronchites fréquentes au début de chaque hiver.

Une cuti-réaction le 23 octobre 1931 est négative.

L'enfant est bien portante jusqu'au début de décembre 1931 quand, à ce moment, elle s'est mise à présenter une température oscillant entre 37°3, 38°5 et 39° (qui a persisté jusqu'à la fin de décembre), de l'asthénie, de l'anorexie, de la toux, de l'amaigrissement.

Une cuti-réaction pratiquée le 5 décembre se montre très positive.

Le 10 décembre, un examen microscopique de l'expectoration montre la présence de nombreux bacilles.

Le 8 décembre, une radiographie montre une ombre non homogène dans la région péri-hilaire et au niveau du lobe moyen droit ; on note un nodule calcifié dans le hile gauche.

Une deuxième radiographie pratiquée le 26 décembre montre une extension rapide des lésions au sommet droit et une légère réaction du nodule calcifié à gauche.

Devant ces signes d'aggravation de l'état général et notamment un amaigrissement assez rapide, on pratique un pneumothorax droit le 30 décembre.

Examens de laboratoire. — 10 emc. sont recueillis, traités etensemencés selon la méthode de Lowenstein sur 2 tubes le 29 novembre. Le 25 janvier 1932 après grattage, étalement sur lames et coloration on ne constate la présence d'aucun bacille de Koch.

OBSERVATION XIII

L'enfant S... Lucienne, salle Josias, n° 17, âgée de 14 ans 1/2, est malade depuis un mois environ, présentant une température à 39°5, 39°6, de la toux, de la fatigue, de l'asthénie et un point de côté.

Une radiographie pratiquée à l'hôpital Laënnec montre l'existence d'une pleurésie gauche assez abondante (23 septembre).

A son entrée à l'hôpital Hérold le 24 septembre on constate : un point de côté persistant, de la toux, une expectoration légère et banale, une température persistant en plateau à 39°.

A l'examen on constate tous les signes d'une pleurésie gauche avec en outre un souffle péri-hilaire à gauche et quelques râles humides. La ponction ramène un liquide séro-fibrineux renfermant de nombreux lymphocytes.

La cuti-réaction est positive.

La recherche du bacille de Koch dans l'expectoration se montre négative.

Le poids de l'enfant reste stationnaire aux environs de 35 kgr.

Une deuxième radiographie pratiquée le 17 octobre montre la présence d'une réaction parenchymateuse péri-hilaire gauche.

Antécédents collatéraux. — Père traité à l'hôpital Beaujon pour tuberculose pulmonaire, par un pneumothorax.

Un frère de 10 ans 1/2 en sanatorium.

Examens de laboratoire. — Le sang est recueilli le 27 octobre à l'époque où l'enfant présentait une température oscillant entre 38 et 39°, traité etensemencé par la méthode de Lowenstein. Le 7 décembre, c'est-à-dire 5 semaines plus tard, on ne voit rien à l'œil nu sur le milieu ; après grattage de la surface et coloration, on distingue sur la préparation quelques leucocytes bien conservés, dont les noyaux se colorent en bleu ; on voit également de place en place quelques corpuscules ayant gardé la fuchsine, mais aucune image de bacilles ni de colonie de bacille de Koch. Le 22 décembre un nouveau grattage et un nouvel examen microscopique ne montre encore aucune image de bacille de Koch.

OBSERVATION XIV

L'enfant M... Robert, âgé de 4 ans, déjà vu dans le service en septembre 1931 à cause d'un contact familial tuberculeux ne présentait à ce moment qu'une région hilaire un peu accentuée avec quelques ganglions un peu augmentés de volume, visibles sur la radiographie.

La cuti réaction est positive.

Un lavage d'estomac montre l'absence de bacilles de Koch.

Le 12 décembre, l'enfant revient dans le service ; il présente à ce moment de la toux, un point de côté une température oscillant, entre 37°5 et 39° et qui a persisté du 12 au 23 décembre.

A l'examen, on constate tous les signes d'une pleurésie, qui est vérifiée radiologiquement. La ponction exploratrice, ramène un liquide citrin, séro-fibrineux qui renferme de nombreux lymphocytes.

Amaigrissement modéré, passager.

Examens de laboratoire. — Le 18 décembre 19 cmc. de sang sont recueillis, traités etensemencés sur le milieu de Lowenstein. Le 21 janvier 1932, on fait un grattage d'un des tubes après avoir constaté que la culture n'était pas visible macroscopiquement. Après coloration de Ziehl, on ne constate aucun bacille acido-résistant.

Conclusions de ces recherches.

En somme, au cours de ces recherches qui ont concerné des cas de tuberculose pulmonaire aussi variés que possible, nous n'avons eu un résultat positif que dans 1/15 des cas étudiés.

Nous sommes très loin des résultats merveilleux indiqués par Lowenstein, mais la proportion que nous avons obtenue est sensiblement identique à celle indiquée par Saenz et les auteurs Roumains : 6 à 7 %.

Il serait intéressant de voir dans quelles circonstances particulières nous avons recueilli le sang de ce petit malade :

Nous avons pratiqué la ponction veineuse au 14^e jour de son entrée au moment même où la température passait assez brusquement des environs de 39 avec des oscillations d'un degré (38,5 à 39,5) à plus de 40 avec de petites oscillations d'à peine 1/2 degré ; dans les jours suivants, on a d'ailleurs constaté une recrudescence nette des lésions lors d'un deuxième examen radiographique pratiqué quelques jours plus tard, qui montrait une extension rapide de l'infiltration du poumon gauche, alors que quelques jours avant l'hémoculture une première radiographie n'avait pas montré de lésions nettement appréciables.

L'Hémoculture a donc été pratiquée en pleine poussée bacillémique, lors d'un essaimage bacillaire probablement abondant, vu la rapidité d'extension des lésions, comme on peut également le constater à l'examen de la pièce anatomique où la moitié du poumon gauche est détruite par de gigantesques cavernes où il fut recueilli du pus renfermant des bacilles de Koch en abondance.

Notons d'autre part que le *sang n'a pas été recueilli à la période terminale* car cette enfant a vécu dix jours encore après l'hémoculture ; or on sait que quelques auteurs, Turquéty dans sa thèse notamment, ont dit que la bacillémie terminale était très difficile à mettre en évidence. N'étant pas dans

ces conditions, nous avons là encore un facteur d'explication de notre résultat positif. Enfin, cette enfant était *très dyspnéique* dès les premiers jours de son entrée à l'Hôpital Hérold, mais sa dyspnée a augmenté dans les jours qui ont coïncidé avec l'Hémoculture, s'accompagnant à ce moment de tirage et de battement des ailes du nez.

La *température* sensiblement en plateau, la *dyspnée*, ce sont deux signes sur lesquels certains auteurs, et notamment L. Bernard, Debré, Baron, ont insisté en vue du dépistage d'un épisode bacillémique ; ils ont insisté également sur la présence d'une grosse rate ; ce dernier est certainement un bon signe d'envahissement bacillaire ; cependant nous devons bien dire que dans le cas actuel nous n'avons pas trouvé de splénomégalie.

Quoi qu'il en soit, nous sommes persuadés que nous avons recueilli le sang de cette malade lors d'une poussée bacillémique abondante comme tout semble concourir à l'indiquer, et nous pensons que dans des cas analogues, où la bacillémie semble tout de même revêtir un aspect clinique un peu plus net que dans les autres cas, on pourrait obtenir, avec la méthode de Lowenstein, des résultats bien plus fréquemment positifs. Il semble bien en effet que la bacillémie soit réellement fugace et transitoire et qu'une des difficultés de l'obtention de résultats positifs consiste à faire coïncider l'Hémoculture avec la poussée bacillémique.

Or ce moment est le plus souvent très difficile à

déterminer, les bacillémies tuberculeuses ne revêtant pas, quelques exceptions mises à part, de tableau clinique défini.

Et c'est sans doute une des raisons pour lesquelles les autres cas ci-dessus, qui semblaient donner toutes garanties pour la culture du Bacille de Koch, sont restés négatifs.

Il est certainement d'autres facteurs qui contribuent à ces insuccès :

Nous nous sommes demandé notamment si on ne pourrait pas trouver une autre explication de ceux-ci par l'insuffisance du taux de la bacillémie dans les cas négatifs ; le milieu de Lowenstein ne possède peut-être pas une *sensibilité* assez grande pour la culture des bacilles à partir du sang dans les cas où la bacillémie est plus faible, en un mot peut-être y a-t-il un taux limite de bacillémie au-dessous duquel les bacilles ne poussent plus sur le milieu.

Peut-être existe-t-il par ailleurs dans le sang, outre l'Hémoglobine dont le culot d'ensemencement est débarrassé par des préparations antérieures, d'autres substances qui gênent le développement du bacille de Koch, substances qui font peut-être partie intégrante du Stroma globulaire.

Nous avons tenté de résoudre séparément ces deux inconnues par deux séries d'expériences :

1^o En pratiquant des dilutions successives de culture de Bacilles dans de l'eau distillée, et en ensemençant ensuite directement sur le milieu de Lowenstein.

2° En pratiquant des dilutions successives de culture de bacilles dans 4 échantillons de 10 cmc. de sang provenant tous d'un même sujet indemne de tuberculose; ce sang étant traité ensuite par la méthode de Lowenstein et ensemencé sur le milieu.

Expériences.

DILUTION DANS L'EAU DISTILLÉE.

Le 13 février 1932, on pratique une série de dilutions successives de bacilles de souche *Bovine Val-lée* ; les quantités de bacilles dans celle-ci sont les suivantes :

Dilution 1 où 1 cmc. renferme	$\frac{1 \text{ cgr.}}{10}$	de bacilles
Dilution 2	$\frac{1 \text{ cgr.}}{100}$	—
Dilution 3	$\frac{1 \text{ cgr.}}{1.000}$	—
Dilution 4	$\frac{1 \text{ cgr.}}{10.000}$	—
Dilution 5	$\frac{1 \text{ cgr.}}{100.000}$	—
Dilution 6	$\frac{1 \text{ cgr.}}{150.000}$	—
Dilution 7	$\frac{1 \text{ cgr.}}{200.000}$	—
Dilution 8	$\frac{1 \text{ cgr.}}{300.000}$	—

On ensemence 2 gouttes de chaque dilution sur

chaque tube de milieu de Lowenstein, ce qui donne dans chaque tube la quantité suivante de bacilles :

Tube 1.....	$\frac{1 \text{ mgr.}}{10}$
Tube 2.....	$\frac{1 \text{ mgr.}}{100}$
Tube 3.....	$\frac{1 \text{ mgr.}}{1.000}$
Tube 4.....	$\frac{1 \text{ mgr.}}{10.000}$
Tube 5.....	$\frac{1 \text{ mgr.}}{100.000}$
Tube 6.....	$\frac{1 \text{ mgr.}}{150.000}$
Tube 7.....	$\frac{1 \text{ mgr.}}{200.000}$
Tube 8.....	$\frac{1 \text{ mgr.}}{300.000}$

Le 22 février, c'est-à-dire au 9^e jour, on constate l'existence de cultures visibles à l'œil nu en de nombreux points de la surface du milieu dans le tube 1 (ensemencé avec $\frac{1 \text{ mgr.}}{10}$). Dans le tube 2 on constate également, en plusieurs points de la surface du milieu, l'existence de cultures visibles à l'œil nu, mais en moins grande abondance.

Les autres tubes sont absolument indemnes sauf le tube 3

(ensemencé avec $\frac{1 \text{ mgr.}}{1.000}$ de bacilles)

qui, ne présentant aucune culture macroscopique

laisse voir cependant au microscope des amas de bacilles de Koch, mais qui sont sans doute les bacillesensemencés 9 jours auparavant.

Au 13^e jour, aucune culture n'est visible dans tous les autres tubes.

Nous voyons donc que, dilué dans l'eau distillée, la culture des bacilles de Koch de Souche Vallée a poussé dans les deux premiers tubes où la quantitéensemencée correspond à $\frac{1 \text{ mgr.}}{10}$ et à $\frac{1 \text{ mgr.}}{100}$.

Dilution dans le sang :

D'autre part, le 15 février, on recueille 4 échantillons de 10 cmc. de sang provenant d'un même sujet indemne de tuberculose ; on fait des dilutions successives de bacilles tuberculeux de Souche Vallée dans ces 4 échantillons, qu'on traite ensuite par la méthode de Lowenstein ; on termine en ensemençant chaque culot de centrifugation sur un tube de milieu de Lowenstein :

Ces tubes se trouvent ainsiensemencés successivement avec la quantité suivante de bacilles ;

Tube 1	$\frac{1 \text{ mgr.}}{100}$
Tube 2	$\frac{1 \text{ mgr.}}{1.000}$
Tube 3	$\frac{1 \text{ mgr.}}{10.000}$
Tube 4	$\frac{1 \text{ mgr.}}{100.000}$

Le 26 février, c'est-à dire au 11^e jour on constate qu'aucune culture n'est visible à l'œil nu dans aucun des tubes.

On fait un grattage du tube 1 ; on étale sur lame et on colore par la méthode de Ziehl ; on constate la présence de nombreux leucocytes mais aucun Bacille de Koch n'est visible.

En somme, 11 jours après l'ensemencement d'une dilution dans le sang correspondant à l'ensemencement de $\frac{1}{100}$ mgr. aucune culture n'est visible à l'œil nu, ni au microscope.

Il y aurait lieu de poursuivre plus longuement ces expériences, mais dès maintenant il est frappant de constater que pour des ensemencements d'une même quantité de bacilles dilués dans l'eau d'une part, dans le sang d'autre part, au 9^e jour l'ensemencement dilué dans l'eau est visible à l'œil nu, alors que l'ensemencement à dilution sanguine ne montre aucun résultat tant microscopique que macroscopique.

Nous sommes bien obligés de constater d'ailleurs que la culture dix fois moins abondante $\left(\frac{1}{1.000} \text{ mgr.}\right)$ diluée dans l'eau laisse encore voir au microscope au 11^e jour des bacilles qui sont probablement ceux qui ont été ensemencés, mais il n'en est pas moins vrai qu'aucun bacille n'est visible dans le même temps, soit bacille d'ensemencement, soit bacill

de culture, dans la culture de la dilution sanguine.

Il semble bien qu'il y ait dans le sang, comme l'ont déjà montré L. Bernard, Debré, Baron par des inoculations intra-veineuses de bacilles à l'animal, des substances qui, non seulement, gênent le développement du bacille de Koch, mais peuvent encore provoquer la lyse des bacilles.

On avait pensé jusqu'ici que seule l'hémoglobine était responsable de cette destruction, mais il semble bien qu'il puisse y avoir également d'autres substances, dans les stromas globulaires, qui empêchent la prolifération du bacille tuberculeux sur le milieu de culture.

D'autre part, malgré la courte durée de nos expériences, on peut déjà constater que si un ensemencement assez important $\frac{1}{10}$ et $\frac{1}{100}$ mgr. pousse rapidement en 9 jours, aucun ensemencement dilué seulement 10 fois plus n'a poussé au 13^e jour.

Il semble donc que brusquement, pour une dilution dix fois plus faible, la difficulté de culture devienne beaucoup plus grande.

Il est probable par conséquent, que pour des bacillémies assez faibles, la méthode de Lowenstein donne très difficilement des résultats positifs et que ceux-ci soient surtout l'apanage des bacillémies massives, comme devait l'être probablement celle qui nous a donné un résultat positif.

Conclusions

1° La bacillémie tuberculeuse est extrêmement fugace et passagère, difficile à déceler, même dans les formes aiguës où elle précède le plus souvent toute localisation tuberculeuse et toute manifestation clinique précise qui fait diagnostiquer d'ordinaire la maladie.

2° Le milieu de Lowenstein est un bon milieu de culture du bacille tuberculeux, mais, quand il s'agit d'ensemencements du sang, les résultats sont infiniment moins satisfaisants que ne le faisaient prévoir les travaux étrangers antérieurs.

3° Signalons que le seul cas positif que nous ayons obtenu, parmi 15 autres cas concerne une tuberculose aiguë du nourrisson, à début brutal, à évolution rapide, à température élevée, à excavations pulmonaires rapidement constituées. Il y a tout lieu de penser que dans ces cas la méthode de Lowenstein donnerait des résultats d'une constance qui n'a pas encore été égalée par les autres méthodes.

4° En tous cas, il est bien évident qu'il ne s'agit pas ici d'une méthode de diagnostic de la tubercu-

lose, mais on peut espérer que : *d'une part* avec une technique plus rigoureuse supprimant plus complètement les différents éléments du sang jouant le rôle d'agents empêchants,

d'autre part, avec une connaissance plus approfondie des signes cliniques de bacillémie tuberculeuse probable, ce milieu de culture donnera des résultats très intéressants dans l'étude de la bacillémie au cours des tuberculoses aiguës ou chroniques.

Vu : le Président de la thèse,

L. BERNARD.

Vu : le Doyen,

BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

Pour le Recteur,
L'Inspecteur de l'Académie,

J. PERRON.

Bibliographie

Baron. — Thèse Paris, 1913.

Bernard L., Debré, Baron. — Présence du B. K., dans le sang circulant des tuberculeux (Annales de médecine 1914, t. I, p. 217).

Caussimon J. — Les fièvres menstruelles dans la tuberculose pulmonaire. Thèse Bordeaux, 1925 (Presse médicale, 30 nov. 1929).

Jousset. — La bacillémie tuberculeuse (Semaine médicale, 14 septembre 1904). La bacillémie tuberculeuse du premier âge (Bulletin Acad. Médecine, 9 février 1915).

Lowenstein et Russef. — De la culture des bacilles tuberculeux provenant du sang (Wiener Klinische Wochenschrift n° 10, 6 mars 1930, p. 294).

Nanu, Jonnesco et Stéfanescu. — Contribution au diagnostic de la bacillémie tuberculeuse par l'Hémoculture selon la méthode de Lowenstein (Presse Médicale, 9 décembre 1931)

Nobécourt et Darré. — Recherches sur la bacillémie tuberculeuse chez les enfants par l'injection du sang au cobaye. (Bulletin de la Société d'études scientifiques sur la tuberculose, 14 novembre 1912).

Saenz A. — Note concernant l'Hémoculture chez les tuberculeux (Société de Biologie, 11 juillet 1931).

Thiers M^{me}. — Thèse Paris, 1921.

Turquétty. — Thèse Paris, 1921.

